

MicroRNAs: Möglichkeiten in der Tumorpathologie am Beispiel des Schilddrüsenkarzinoms

Matthias Dettmer^a, Gieri Cathomas^b

^a Institut für Pathologie, Universität Bern

^b Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste maligne endokrine Tumorerkrankung des Menschen. Die Inzidenz hat sich in den letzten 35 Jahren verdreifacht. Schilddrüsenknoten sind insbesondere bei älteren Patienten häufig und werden üblicherweise durch Palpation oder bildgebende Verfahren entdeckt. Die allermeisten dieser Knoten sind benigne, und die klinische Herausforderung besteht darin, die wenigen malignen aus der breiten Masse der benignen Befunde zuverlässig herauszufiltern [1]. Der Goldstandard hierfür ist nach wie vor die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNB). Diese ergibt in ca. 75% der Fälle eine zuverlässige Diagnose über die Dignität der vorliegenden Läsion ab. Die verbleibenden Fälle werden in die sogenannte «indeterminate», also unbestimmbare Kategorie platziert (Bethesda-Kategorie III–V) [2].

Identifizierung von Mutationen


Verschiedene somatische Mutationen sind in Schilddrüsentumoren bekannt und können in ca. 70% aller malignen Tumore mittels molekularpathologischer Techniken wie der PCR, einer Sequenzierung oder einer FISH-Untersuchung identifiziert werden. Unterschiedliche Tumortypen haben verschiedene Mutationsprofile, wobei praktisch immer nur eine einzelne Mutation pro Tumor vorliegt. Papilläre Schilddrüsenkarzinome zeigen oft Punktmutationen im BRAF-Genlocus (40–45%) oder in einem der unterschiedlichen RAS-Genloci (10–20%), etwas seltener finden sich RET/PTC-Translokationen. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome haben charakteristischerweise RAS-Punktmutationen (40–50%) und zu einem geringeren Prozentsatz PAX8-PPRy-Translokationen (10–35%) [1]. Sogenannte Mutationspanels, mit denen eine grosse Zahl bekannter Mutationen in unterschiedlichen genetischen «Hotspots» getestet wird, sind bereits etabliert. Durchführbarkeit und Wertigkeit im klinischen Alltag konnten an Frischgewebe, Paraffinmaterial sowie zytologischen Proben belegt werden [3]. Trotz dieser Fortschritte – in ca. 30% der Fälle kann keine Mutation identifiziert werden. Daher sind neue diagnostische und prognostische Marker wünschenswert.

Eine bahnbrechende Entdeckung

MicroRNAs (miRNAs) gehören gemeinsam mit den «short interfering RNAs» (siRNAs) zu den nichtkodierenden Ribonukleinsäuren (non-coding RNAs). Während die siRNAs im Rahmen der Immunantwort gegen Viren agieren, regulieren miRNAs die Expression unterschiedlich-

ter Gene [4]. Die Entdeckung, dass ein singuläres, endogenes, einsträngiges, nichtkodierendes RNA-Molekül die Expression von Genen regulieren kann, hat das Verständnis der Molekularbiologie fundamental geändert. Das bis dahin gültige Dogma, dass zelluläre Gene immer in Proteine transkribiert werden, wurde in Frage gestellt. Diese bemerkenswerte Entdeckung wurde im Jahr 2006 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert. Das regulatorische Potential von miRNAs ist beträchtlich – heute wird davon ausgegangen, dass mindestens 60% aller humanen Gene durch diese kleinen Moleküle kontrolliert werden. Die ohnehin schon komplizierten Vorgänge der Genexpression, Genregulation und Proteinbiosynthese auf molekularer Ebene wurden somit nochmals um ein Vielfaches komplexer [4].

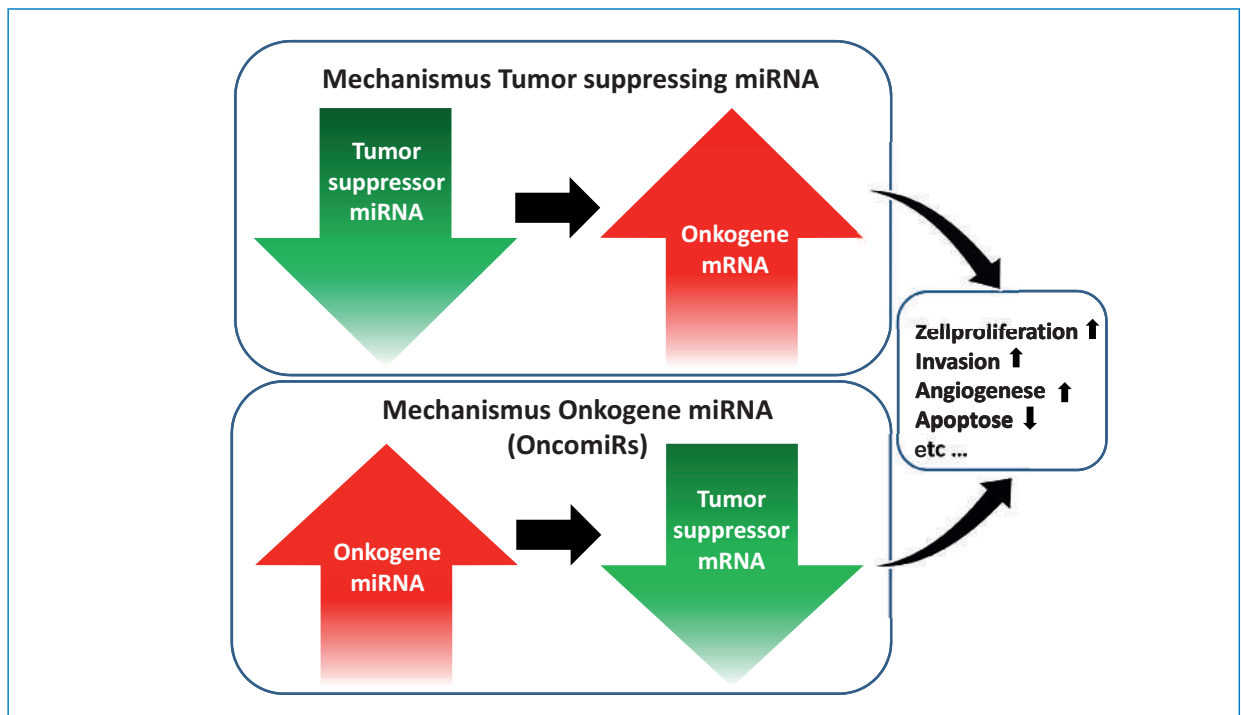
Funktionen der miRNAs

MiRNAs werden aus Vorstufen im Zellkern generiert und in das Zytoplasma der Zelle exportiert. Dort treffen sie auf messenger RNAs (mRNAs). Je nach Komplementarität der Bindesequenz wird die mRNA entweder degradiert oder blockiert mit dem Ergebnis, dass ihre Information nicht mehr in ein Protein an den Ribosomen der Zelle «übersetzt» werden kann – die Proteinentstehung ist blockiert. MiRNAs sind in Tumoren dereguliert, und einige von ihnen spielen eine direkte Rolle bei der Karzinogenese. Bei diesen lassen sich zwei grosse Klassen unterscheiden. Einerseits die sogenannten «tumor-suppressing miRNAs», die in Tumoren herunterreguliert sind. Weil die Repression der miRNA wegfällt, kommt es in der Folge zu einer Überexpression der onkogenen Ziel-mRNA – die Tumorgenese wird weiter gefördert. «Oncomirs» hingegen sind onkogene miRNAs, die in Tumoren überexprimiert sind und eine Tumor-Suppressor-mRNA unterdrücken, was ebenfalls die Tumorgenese weiter antreibt (Abb. 1 ) . MiRNAs haben nur eine Länge von 18–24 Nukleotiden und sind damit ausgesprochen kurz. Daher sind sie relativ unempfindlich gegenüber der in der Pathologie üblichen Fixation mit Formalin. So kann die Expression von miRNAs auch an 20 Jahre alten Paraffinblöcken bestimmt werden. An bereits bestehenden Patientenkollektiven können so ohne weiteres retrospektive Untersuchungen durchgeführt werden.

MiRNAs bei Schilddrüsentumoren

Das miRNA-Profil papillärer Schilddrüsentumore ist mittlerweile recht gut bekannt. So weiss man heute,

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Abbildung 1**

Wirkmechanismen der tumorsupprimierenden und der onkogenen miRNAs.

dass miR-221 und miR-222 hier überexprimiert sind und als Oncomirs fungieren, wobei KIT, CDKN1B (p27Kip1) und PTEN reprimiert werden. Dies führt unter anderem zu einer gesteigerten Progression, die zu der S-Phase des Zellzyklus führt. MiR-146b ist bei BRAF mutierten, aggressiven Schilddrüsentumoren höher exprimiert als bei nichtaggressiven. Hierbei wird der nF-kappa-B-Pathway unterdrückt [5]. Mit miRNAs kann somit auch eine prognostische Aussage über die zu erwartende Tumorbilologie getroffen werden.

MiRNA-Profile sind tumorspezifisch und selbst nah verwandte Tumore weisen distinkte Profile auf. Dieser Umstand kann diagnostisch genutzt werden und ist besonders interessant für die zytologische Diagnostik. So konnte an FNB der «indeterminate»-Kategorie, die auf alle gängigen Mutationen im Schilddrüsenkarzinom negativ getestet wurden, eine sehr hohe diagnostische Genauigkeit mittels nur dreier miRNAs erzielt werden (miR-885-5p, miR-221, miR-574) [6]. Ob sich dieser sehr vielversprechende Ansatz im klinischen Alltag durchsetzen wird, bleibt abzuwarten. Die Vorteile liegen auf der Hand – zahlreichen Patienten könnte so eine unnötige Operation erspart werden, da die weitaus meisten FNB der «indeterminate»-Kategorie sich am Resektat als benigne erweisen.

Am anderen Ende des Spektrums, bei den aggressiven anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen, konnte gezeigt werden, dass ein Verlust der miR-30-, und miR-200-Familie zu einer gesteigerten Invasivität führt. Wurde TGFβR1 blockiert, konnte der Verlust der miR-200-Familie wieder ausgeglichen werden – es kam zu einer mesenchymal-epithelialen Transformation mit reduzierter Invasivität [7]. Diese Beobachtung könnte ein erster Schritt zu neuen, miRNA-vermittelten Therapieformen bei diesem aggressiven Tumortyp darstellen.

Fazit

Wenige Gebiete der Molekularbiologie haben in den letzten Jahren einen solch rasanten Wissenszuwachs erfahren wie das der miRNAs. Die neu entdeckten Biomarker müssen nun validiert und ihr diagnostisches, prognostisches und therapeutisches Potential weiter evaluiert werden. Zweifelloos besitzen miRNAs ein grosses Potential für das Patientenmanagement der Zukunft.

Korrespondenz:

Dr. med. Matthias Dettmer
Universität Bern
Institut für Pathologie
Murtenstrasse 31
CH-3010 Bern
[matthias.dettmer\[at\]pathology.unibe.ch](mailto:matthias.dettmer[at]pathology.unibe.ch)

Literatur

- 1 Nikiforov YE, Nikiforova M. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(10):569–80.
- 2 Nikiforov YE, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3390–7.
- 3 Nikiforova M, et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013. 98(11):E1852–60.
- 4 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell.* 2009;136(4):642–55.
- 5 Yip L, et al. MicroRNA Signature Distinguishes the Degree of Aggressiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(7):2035–41.
- 6 Dettmer M, et al. MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2013; 98(1):E1–7.
- 7 Braun J, et al. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. *Oncogene.* 2010; 29(29):4237–44.